



TITLE:

# 胃疾患における病理的・生理的因子を考慮した組織:血管壁-血液の線溶系の変動に関する研究

AUTHOR(S):

鈴木, 孝雄

---

CITATION:

鈴木, 孝雄. 胃疾患における病理的・生理的因子を考慮した組織:血管壁-血液の線溶系の変動に関する研究. 日本外科宝函 1973, 42(4): 357-376

ISSUE DATE:

1973-10-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207985>

RIGHT:

# 胃疾患における病理的・生理的因子を考慮した組織 —血管壁—血液の線溶系の変動に関する研究

東邦大学病院第2外科教室(指導: 栗津三郎教授)

鈴木 孝 雄

(原稿受付: 昭和48年7月25日)

## Fibrinolytic Activity in the Tissue, Vascular Wall and Blood of Patients with Gastric Disorder-Observed in View of Pathological and Physiological Factors

By

TAKAO SUZUKI

The Department of 2nd Surgery, Toho University School of Medicine.

(Director : Prof. Dr. SABURO AWAZU)

Influence of altered tissue fibrinolysis on blood fibrinolysis was investigated, in gastric disorders frequently found in the field of clinical surgery. Pathological and physiological factors were studied. In addition, animal experiments were conducted.

1) Hypofibrinolysis in tissue and in the vascular wall of the affected site, slight hyperfibrinolysis in the blood of the affected site, and normal fibrinolysis in the circulating blood were noted in gastric ulcers.

2) Hyperfibrinolysis in tissue, in the vascular wall of the affected site and in the blood of the affected site, as well as moderate hyperfibrinolysis in the circulating blood, were noted in gastric cancers.

3) Remarkable tissue hyperfibrinolysis was noted in patients with gastritis.

4) Influence of tissue fibrinolysis on the circulating blood was demonstrated by experimentally induced carotid and jugular sacs.

5) The difference between tissue and blood fibrinolyses, which is found in gastric cancers and ulcers, suggests the possible action of antiplasmin present in the circulating blood.

6) The influence of operation on fibrinolysis should be considered in such major operations as gastrectomy in gastric cancer.

7) Fibrinolytic changes, as possibly induced by blood transfusion, can be inhibited by simultaneous administration of antiplasmin agents.

研 究 史

組織一血管一局所血液一循環血液の綿維素溶解系における相関々係を、胃疾患について、病理学的な条件と、若干の生理的因子をも考慮に入れて、動物実験も併せて行い追求したので報告する。

18世紀、Morgagni<sup>1)</sup>、Hunter<sup>2)</sup>により凝固過程と結びつき観察された線維素溶解現象（以下線溶）は、Denis<sup>3),4)</sup>、Liebig、Scherer<sup>5)</sup>、Plösz<sup>6)</sup>らにより19世紀後半ようやく実験的に手もとに引きつけられた。そして Dastre<sup>7),8)</sup>は、線溶が酵素によっておこることをイヌの実験にて立証し、“fibrinolyse”という言葉の提唱した。Jakoby<sup>9)</sup>は in vivo で線溶反応を実験的におこさせ、1942年 Tagnon<sup>10)</sup>はクロロホルムを、引続き Nolf<sup>11),12),13)</sup>はペプトンを用いて antifibrinolytic な物質を想定した。

Rusakow & Skundina や Halse<sup>14)</sup>らソ連の研究

者の屍体血の線溶に関する報告は、各種疾患や、ストレス、ショックなどの際の線溶の消長ということで、以後急速に脚光をあびてきた。Tillett & Garner<sup>15)</sup>は、血液中の線溶系の変動に関与するアクチベーター作用物質である Streptokinase (以下 SK) を実験的に発見したが、Milstone<sup>16)</sup>は、SK はそれ自体でフィブリンの溶解をするのではなく、Lytic factor の存在を主張、Kaplan<sup>17)</sup>、Christensen<sup>18),19)</sup>、Christensen & McLeod は、Lytic factor は Plasminogen (以下 Plg) の形で存在、これが SK により活性化され、Plasmin という活性型の酵素となることを提唱した。

組織内線溶酵素の存在は、Hedin<sup>20)</sup>、Abderhalden<sup>21)</sup>、Rosenmann<sup>22)</sup>らが今世紀初めより認めていたが、Astrup & Permin<sup>23)</sup>がフィブリン平板法を用い、組織抽出液が血中の Plg を活性化する作用のあることを証明、Tagnon & Palade<sup>24)</sup>は組織アクチベ

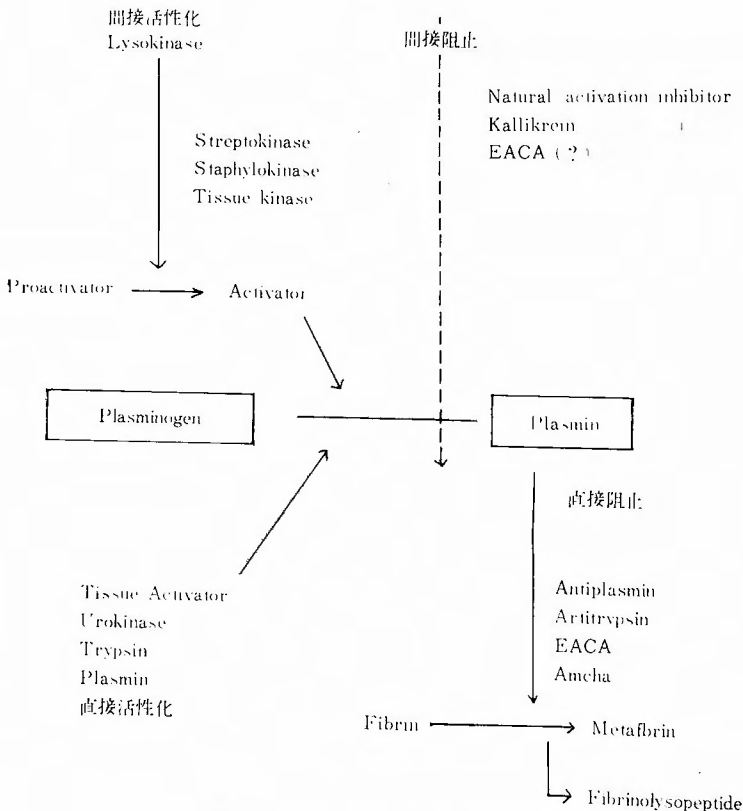


Fig. 1 綿溶系の活性化機序 (福武)

ーターが、組織のミクロゾーム分面にあることを明らかにした。

このように、先人の幾多の努力によって現在では綿溶活性の機序は Fig. 1 の如く考えられている。

Rosenmann<sup>25)</sup> が炎症と線溶の密接な関係を追求、Macfarlane<sup>26), 27), 28)</sup> が外科手術患者から採取した血液に線溶現象の出現を認めて以来、線溶の臨床的関心が高まり、Imperati, von Kaulla Halse らをはじめ幾多の研究者がこれを追試した。

一般に、正常血液からは Plasminogen activator は抽出できず、組織からは強い Act. を抽出することができる。そして、この組織アクチベーターの活性は、臓器、種、個体差により大きな差異を示し、生理的、病理的条件下で大きく変動する。組織アクチベーターの放出については、Barnett & Baron<sup>29)</sup>, Painter & Charles<sup>30)</sup>, Kinjo et al<sup>31), 32)</sup>, Mihara et al らが観察し、さらに、循環血へのアクチベーター放出については、Okamoto, U. et al がマイトマイシン C を兎に用いて行った。血管壁組織アクチベーターについては Astrup & Karol<sup>33)</sup>, Blatny et al<sup>34), 35)</sup>, Coccheri & Astrup<sup>36)</sup>, Lieberman & Kellogg<sup>37)</sup> らが動脈硬化症で検討、ヒト動脈は外膜に多量の組織アクチベーターを含むことを認め、静脈の組織アクチベーター<sup>33), 36)</sup> は内、中、外膜に均等に存在しているとのべ、娘名<sup>38)</sup>, 金沢<sup>39)</sup> らも詳しく検討している。

近年、悪性腫瘍に対する研究は著しいものがあるが、悪性腫瘍と線溶の関係については1952年 Tagnon<sup>40), 41)</sup> が前立腺患者に、Frick<sup>42)</sup> は前立腺、胃癌患者に線溶性出血を認め、Tagnon<sup>43)</sup> は血漿中に前立腺癌を入れたと、in vitro で線維素原の減量、プロトロンビン時間の延長を認めることから、腫瘍が Plg. の Act. であると推定した。そして、Clifton & Grossi<sup>44), 45)</sup> が V<sub>2</sub> Carcinoma に、Ginsburg<sup>46)</sup> は Ehrlich 腹水癌に、Pl を投与すると転移発現率が低下すると報告、又、癌組織周辺におけるフィブリン沈着については、Hiramoto et al<sup>47)</sup>, Bale et al<sup>48)</sup>, Mutscher & Bale<sup>49)</sup> らが報告している。これらは、癌組織周辺でのフィブリン沈着、除去に対するプラスミン系の関与を示すものである。

临床上よくみられる胃疾患と線溶についての文献は少なく、Schulz<sup>50)</sup> にみられる程度であったが、本邦では、矢崎<sup>51)</sup> が組織の Plasmin, Antiplasmin 様物質を認め、雨宮<sup>52)</sup> は Plasminogen act. が胃潰瘍、胃癌、正常胃組織の順に高いと報告、土屋<sup>53)</sup> は組織を

細胞下顆粒分面に分け、併せて所属リンパ節と抗癌剤投与による変動をも報告、石原<sup>54)</sup> は、胃癌・胃潰瘍患者の血中プラスミン値について検討している。

以上これら線溶系の変動は、先人の文献から病理的な条件だけでなく、生理的因子にも影響されること、それが全身的線溶系と局所線溶系は必ずしも平衡関係を示さず、生体内線溶のメカニズムは極めて複雑な様相を呈している一因と思われる。

## 方 法

### I. 臨床材料

教室における胃手術症例について研究を行った。疾患の内訳は下記の如くである。

胃 癌	30例
胃潰瘍	43例
胃 炎	8例
正常胃	6例

胃癌患者30例のうち22例に輸血を行い、うち14例に T-AMCHA を併用した。胃潰瘍患者では16例に輸血、うち10例に T-AMCHA を併用した。

上記疾患患者の術前循環血を肘動静脈より採取、局所血は胃切除時に胃大網動静脈より採取した。局所血採取後直ちにその胃大網動静脈血管を約5cmの長さ採取し、生理的食塩水にて十分に血液を洗滌す。この際同時に所属リンパ節も採取した。次いで、胃切除後病変部組織を3gr 採取、これも生理的食塩水にて充分洗滌した。

### II. 動物実験

1) 10kg 内外の雄の成犬を用い、チオペンタール・ソーダ静脈内麻酔下、股動脈圧を測定しながら行う。脱血は股動脈にて行い、股動脈圧が40mmHgを保つように全量25ml/kgとした。輸血は10%クエン酸ソーダ1/10量を抗凝固剤として採取した脱血時の血液を使用し、4時間後再び全量輸血した。代用血漿の使用は25ml/kg脱血4時間後25ml/kg量のアルギノン、スーパーミンを点滴注入した。上記操作後1時間、2時間と経過を追い、同時にその経過時の総頸動脈、外頸静脈、腹大動静脈、腎動静脈血管壁を併せて採取し、血液の線溶の変動との関連を追求した。

2) 10kg 内外の成犬を用い、チオペンタール・ソーダ静脈内麻酔下、総頸動脈・外頸静脈を露出、5cmの囊をつくるよう中極側及び末梢側を結紮、この間の副血行枝は全て結紮す。囊内血液を採取し isolated segment を作る。この中に生理的食塩水1mlを注

入, 20分後採取, 次いで新しい生理的食塩水 1ml を注入, この操作を20分間隔で繰返す. この操作を3回行ったあと血管壁を採取, 同時に反対側の血管を対照として採取した.

### Ⅲ. 測定法

#### 1. フィブリン平板法

0.1% Fibrinogen (以下 Fbg) 液 (Fbg. を Veronal Buffer, pH 7.35 にて 0.1% とす) 8.0ml をペトリ皿にとり, その中にトロンビン液 (60U/ml のもの 0.06ml を3滴) を落して, 平衡台上にて内容がこぼれないように注意しながら, ペトリ皿を一方に5回転, 反対の方向に5回転と15~20回転してよく混ぜる. これを室温30分放置, 充分固った平板が標準フィブリン平板 (Standard plate) で, これをさらに85度で30分加熱したものが加熱平板である.

このようにして作った平板上に各疾患, 又は動物より採取した血漿より作成した Euglobulin (以下 Eug.) SK 加 Eug. 組織抽出液を 0.03ml 落し, 37度18時間後各々の溶解面積を測定, トリプシン%として表わした. 血管壁はその内膜面をフィブリン平板上にのせ, 同様その溶解解を測定した.

#### a) Eug. SK 加 Eug. の作成.

血漿 1.0ml をとり, これに 19ml の蒸留水を加え, 0.5% 醋酸にて pH 5.2 に調製, これを30分氷室に放置, 生じた沈澱を遠沈 (3000 r.p.m 5分) Euglobulin とし, この沈澱に Sørensen 氏磷酸緩衝液 (食塩を1%の割合含む) 1.0ml を加え振盪溶解被検液とす.

又, 同様にして作製した Euglobulin に 0.9ml の Sørensen 氏磷酸緩衝液を加え, 0.1ml, 500U の SK を加え全量 1.0ml としたものを SK 加 Euglobulin とし, 被検液とした.

#### b) 2M-KSCN による組織抽出液の作成<sup>59)</sup>

各疾患病変部組織 1.0gr に 2M-KSCN 10ml を加え Potter-homogenizer にて均質化し, 3000 r.p.m. 10分間遠心する. 上清を分離, 沈澱に 2M-KSCN 10ml を加え均質化し再度遠心, この操作を3度繰返す. 得た3回の上清 30ml を混ぜ1時間放置, IN-HCl で pH 1.0 にして生じた沈澱を 2M-KSCN 10ml に溶かし, NaHCO<sub>3</sub> で pH 7.0 にする. これが Plg. Act. である. 前記 pH 1.0 にして生じた上清に 0.1M-sod. tangstate を 3.0ml 加え30分放置, 生じた沈澱に 0.05M-barbitul buffer (pH 7.8) 10ml を加え溶解させる. これが Trypsin Inh. である.

#### c) 0.25 M sucrose 液による抽出法<sup>60)</sup>

組織 3.0gr に冷却した 0.25M-蔗糖 30ml を加え Potter-homogenizer にて均質化したあと 800 g 10分間遠心し, 核分画を分離, 更に超遠心 18000 g 30分間にてミトコンドリア分画を分離, 更に 105000 g 60分間超遠心にてミクロゾーム分画を分離, 上清を cytoplasmic supernatant として使用し, 上記にて分離した沈澱に 2M-KSCN 10ml を加え(b)で述べたと同様方法にて Plg. Act. を抽出した.

#### d) 血管壁組織片の作成

採取した動・静脈血管を生食にて充分洗滌したあと, 縦径に沿って切り開き展開, ポンチ (内径が4mm の特別にあつらえた鋼鉄製のもの) にて円形に打ちぬき, 内膜がフィブリン平板に接するようその組織片をのせた.

#### 2. カゼイン分解法

Whole Plasmin の測定—クエン酸血漿 0.5ml に蒸留水 9.5ml を加え, 0.5% 醋酸にて pH 5.2 に調製, Euglobulin 分屑とし, 3000回転遠心, この沈澱に pH 7.4 の Sørensen buffer 0.5ml. 更に pH 7.4 磷酸緩衝液 0.4ml 及び SK 0.1ml を加え, 全量を 1.0ml とす. 盲検には直ちに 0.44Mol TCA 5.0ml を加え, 検体には 2% カゼイン 5.0ml を加え, 37度2時間 incubate 後, 盲検には 2% カゼイン 5.0ml, 検体には 0.44Mol TCA 5.0ml を加え, 30分放置, No. 6 の濾紙にて濾過, 濾液の吸光度を波長 275m $\mu$  の光で測定した.

## 成 績

### 1. 臨床成績: 胃癌, 胃潰瘍, 胃炎, 正常胃

1) 先ず術前循環動脈血及び静脈血の線溶能について述べると, Fig. (2) の如く Whole plasmin (以下 WP) 値は, 全症例の平均値について, 正常例動脈血 155 T%, 静脈血 135 T% であるのに比べて, 胃潰瘍例では動脈血 148 T%, 静脈血 126 T%, 胃癌例の動脈血 130 T%, 静脈血 120 T%, 胃炎例では動脈血 210 T%, 静脈血 170 T% と胃疾患群の中で胃癌の循環血線溶能の低値, 胃炎の場合の活性増加が認められ, 胃潰瘍の場合は正常例とほぼ同様傾向を示し, 有意の差が認められない. 胃疾患における種々の文献で報告されている如く, 著者の研究でも胃癌例循環血の線溶は低下を示している.

又, 動静脈血を比較してみると, 各疾患群とも動脈血の方に線溶能の高値を示している.

Euglobulin fraction (以下 Eug. fract.) につい

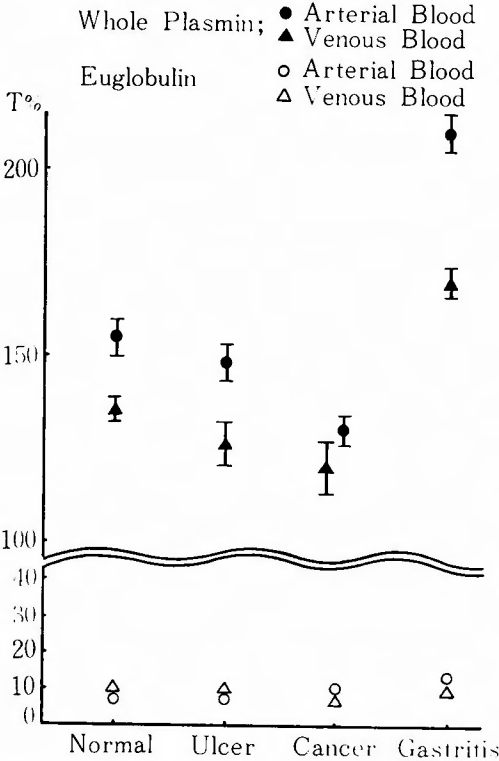


Fig. 2 Fibrinolytic activity in the pre-operative circulating blood.

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Normal	155 ± 4.69	135 ± 3.32
Ulcer	148 ± 4.69	126 ± 5.57
Cancer	130 ± 4.12	120 ± 6.78
Gastritis	210 ± 4.78	170 ± 4.00

	Euglobulin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Normal	7 ± 0.49	10 ± 0.56
Ulcer	7 ± 0.43	11 ± 0.54
Cancer	10 ± 0.88	7 ± 0.35
Gastritis	13 ± 0.81	10 ± 0.38

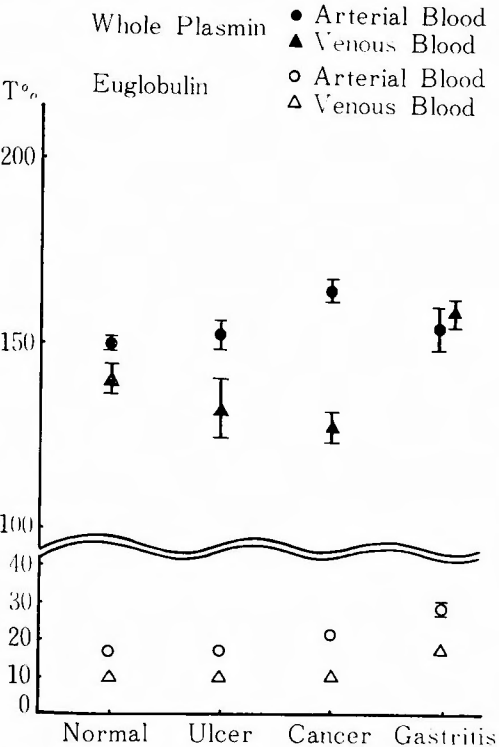


Fig. 3 Arterial and venous blood of the omentum majus at gastrectomy.

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Normal	150 ± 1.41	140 ± 3.60
Ulcer	152 ± 4.24	132 ± 7.93
Cancer	164 ± 3.16	128 ± 3.60
Gastritis	154 ± 6.40	158 ± 3.46

	Euglobulin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Normal	17 ± 1.23	10 ± 0.78
Ulcer	18 ± 1.04	11 ± 0.91
Cancer	21 ± 1.16	10 ± 0.81
Gastritis	34 ± 1.73	19 ± 1.09

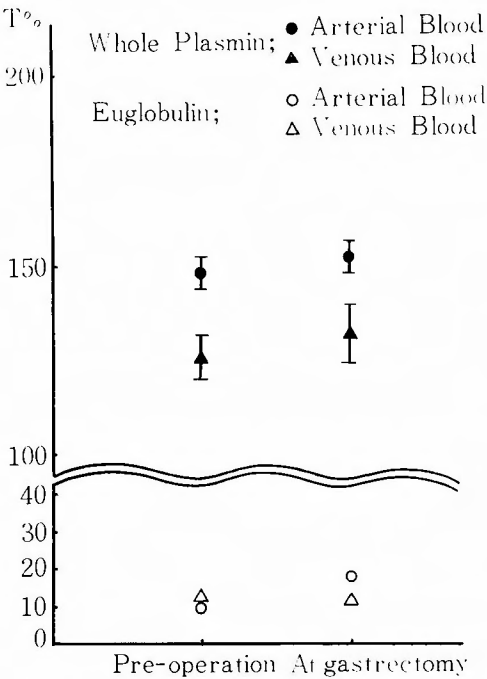


Fig. 4 Comparison of fibrinolytic activities in the preoperative circulating blood and in the postoperative arterial and venous blood of the omentum majus in gastric ulcer.

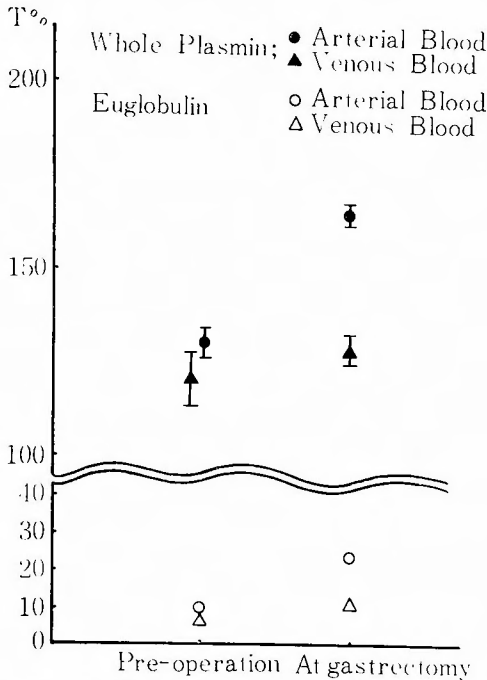


Fig. 5 Comparison of fibrinolytic activities in the preoperative circulating blood and in the postoperative arterial and venous blood of the omentum majus in gastric cancer

て同時に検査を行うと、WP 値程著明な活性は認められないが、胃潰瘍、胃炎例に対して胃癌例にやゝ線溶能の減少傾向はみられるも有意の差という程ではなく、又、動脈血と静脈血との比較においてもほぼ同値を示している。

2) これに対して、局所の輸出入動静脈血液（胃大動静脈血）の線溶能は、Fig. (3) の如く、その WP

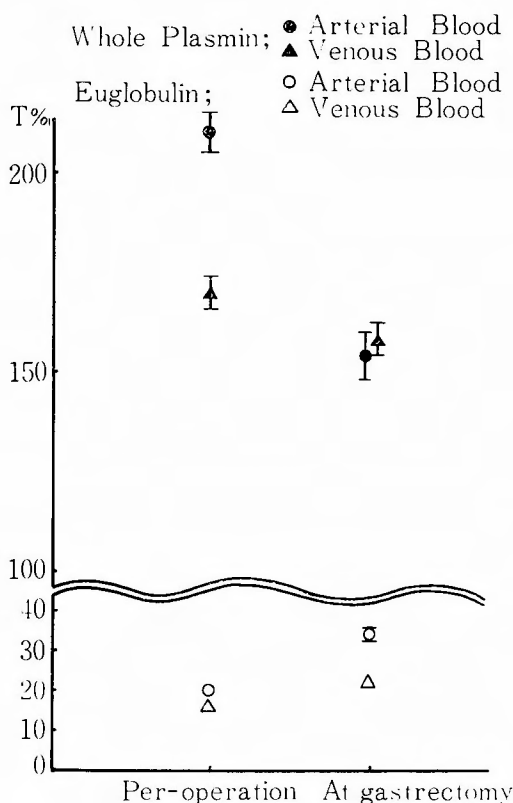


Fig. 6 Comparison of fibrinolytic activities in the preoperative circulating blood and in the postoperative arterial and venous blood of the omentum majus in gastritis.

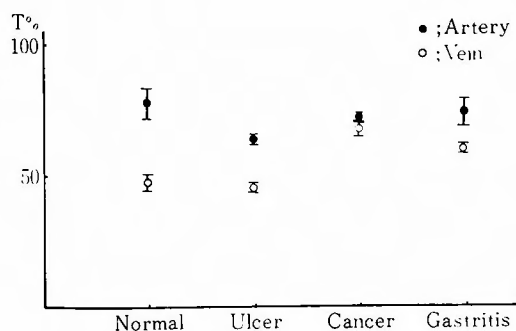


Fig. 7 BLOOD VESSEL

値についてみると、正常胃例では動脈血 150 T%, 静脈血 140 T%, 胃潰瘍例の動脈血 152 T%, 静脈血 132 T%, 胃癌例の動脈血 164 T%, 静脈血 128 T%, 胃炎例の動脈血 154 T%, 静脈血 158 T%を示し、各疾患を比較すると、胃癌の場合の動脈血に増加が著明で、胃潰瘍と胃炎における動脈血線溶能はほぼ同値を示している。又、静脈血線溶は胃炎の場合にその増加が認

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Pre-operation	210 ± 4.78	170 ± 4.00
At gastrectomy	154 ± 6.40	158 ± 3.46

	Euglobulin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Pre-operation	13 ± 0.81	10 ± 0.38
At gastrectomy	34 ± 1.73	19 ± 1.09

Blood Vessel	Normal	Ulcer	Cancer	Gast- ritis
Artery	78 ± 5.74	64 ± 1.73	68 ± 2.64	74 ± 4.65
Vein	48 ± 2.83	46 ± 2.24	72 ± 1.41	60 ± 2.25



められるが、胃潰瘍と胃癌の場合の線溶に有意の差は認められない。

Eug. fract. については、胃炎の動静脈血に軽度の増加はあるが、各疾患群に殆んど有意の差を認めない。

3) 次に各疾患群の循環血と局所血の線溶能を比較すると、Fig. (4), (5), (6) の如く、胃潰瘍の場合、循環血、局所血線溶能は動静脈血ともほぼ同値を示すのに比べて、胃癌の場合、循環動脈血に低線溶を、局所動脈血の線溶に軽度の増加を示すが、静脈血では循環、局所血に有意の差を認めない。又、胃炎例では循環動静脈血線溶の著明な増加を認め、局所では、静脈血にやや増加を示すも動脈血には変化を認めない。

このことは、冒頭に述べた如く、線溶系において循環血線溶と局所線溶は必ずしも平行関係を示さず、その複雑な機構を表わしているといえよう。又、胃癌の場合一般にいわれているような循環血線溶の減少も、局所血液線溶についてみると、むしろ反対に軽度ではあるが増加を示し、癌塊周辺におけるフィブリン沈着

に対する除去機序の表われとしての線溶増加を示すものとして興味深いものがある。

4) 同時に病変部への輸出入血管として、胃大網動静脈壁の線溶能をみると、Fig. (7) の如く、正常胃動脈壁 78 T%, 静脈壁 48 T%, 胃潰瘍動脈壁 64 T%, 静脈壁 46 T%, 胃癌動脈壁 68 T%, 静脈壁 72 T%, 胃炎動脈壁 74 T%, 静脈壁 60 T% と正常例に比し胃潰瘍例で動脈壁に線溶の減少を、胃癌例で静脈壁に線溶増加を認め、胃炎例では有意の差を認めない。そして、胃癌例を除いて動脈壁の線溶が静脈壁のそれより高値を示している。

しかしながら、この研究は手術症例を対照に行っている関係上、線溶活性化の生理的因子である手術侵襲及び補液等の関与も考慮されるべきであるので、次に示す如く手術時間、輸血の及ぼす影響について研究を行った。

5) 先ず手術時間の影響についてみると、Fig. (8) の如く、胃潰瘍においては全症例共胃切除までに1時間以内のものも多く、その為、執刀後30分、60分に夫

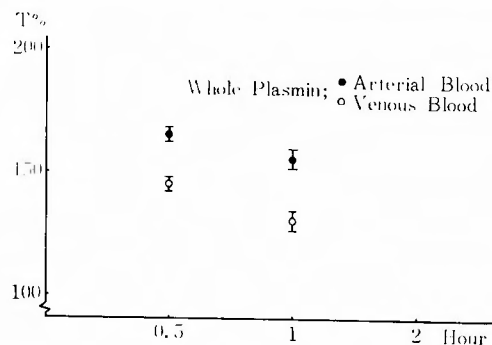


Fig. 8 OPERATION TIME ; ULCER

Hour	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
0.5	165 ± 3.16	145 ± 3.00
1	155 ± 3.46	130 ± 3.87
2		

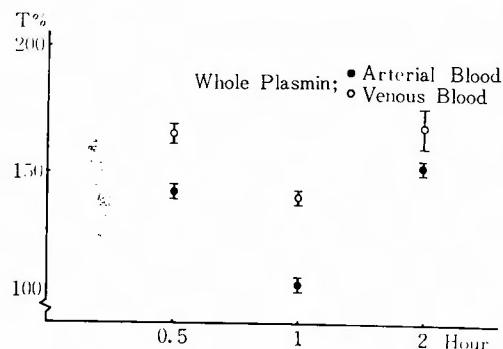


Fig. 9 OPERATION TIME ; CANCER

Hour	Whole plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
0.5	142 ± 3.31	165 ± 3.46
1	106 ± 2.64	140 ± 3.16
2	152 ± 3.00	168 ± 7.74

々採血を行った。その WP 値は30分値動脈血 165 T%, 静脈血 145 T%, 60分値動脈血 155 T%, 静脈血 130 T% を示す。これを Fig. (2) で示した循環動静脈血の検討と比較してみると、加刃後30分では軽度の線溶増加が認められるが、60分では術後値に復しているの、潰瘍では手術時間による影響は殆んど考慮の余地はないように思われる。しかし、胃癌の場合は手術時間も長く、その侵襲も大きいと思われるので同様に検討してみると、Fig. (9) のように、30分値動脈血 142 T%, 静脈血 165 T%, 60分値動脈血 106 T%, 静脈血 140 T%, 120分値動脈血 152 T%, 静脈血 168 T% を示し、胃潰瘍症例と異り、静脈血に線溶の著しい増加を認め、時間的には30分値、2時間値に著明な活性の増加を示している。このことは、癌においては手術加刃によって一過性に血中線溶の増加を示すが、生体の防禦機構によって一時的に抑制を示し、2時間以上という長時間の侵襲によって再び線溶増加が表れてくることを示している。

又、血管壁についても同様に検討してみると、胃潰瘍例では Fig. (10) の如く、30分値動脈壁 45 T%, 静脈壁 48 T%, 1時間値動脈壁 70 T%, 静脈壁 42 T

%, 2時間値動脈壁 48 T%, 静脈壁 45 T% と、加刃後30分で動脈壁線溶の減少がみられるが、やはり生体の防禦機構が働くのか1時間値で正常例に近く復するが、2時間値では再び減少してくるのが認められる。しかし静脈壁には手術による侵襲の影響は殆んどみられない。

胃癌例についてみると、Fig. (11) のように、30分値動脈壁 113 T%, 静脈壁 100 T%, 1時間値動脈壁 104 T%, 静脈壁 64 T%, 2時間値動脈壁 80 T%, 静脈壁 70 T% と、加刃による局所動静脈壁の線溶の著明な増加が経時的に抑制をうけ減少を示してくる。

6) 輸血による影響についてみると、胃潰瘍例では Fig. (12), (13) のように、術前循環血 W.P 値は、非輸血例の動脈血 148 T%, 静脈血 140 T%, 輸血例の動脈血 150 T%, 静脈血 127 T%, 輸血+T-AMCHA 例の動脈血 147 T%, 静脈血 135 T% を示し、術中局所血の W.P 値は、非輸血例の動脈血 168 T%, 静脈血 154 T%, 輸血例の動脈血 142 T%, 静脈血 148 T%, 輸血+T-AMCHA 例の動脈血 148 T%, 静脈血 152 T% を示す。

循環血では、輸血例における静脈血に減少傾向を認

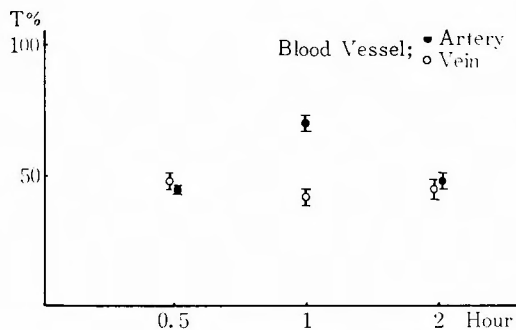


Fig. 10 OPERATION TIME ; ULCER

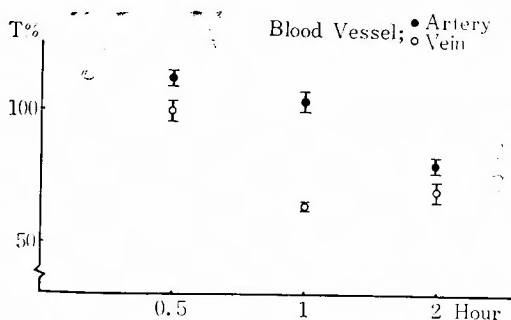


Fig. 11 OPERATION TIME ; CANCER

Hour	Blood Vessel	
	Artery	Vein
0.5	45±1.73	48±2.64
1	70±2.83	42±3.31
2	48±2.64	45±3.46

Hour	Blood Vessel	
	Artery	Vein
0.5	113±3.00	100±4.00
1	104±3.46	64±2.23
2	80±2.64	70±4.12

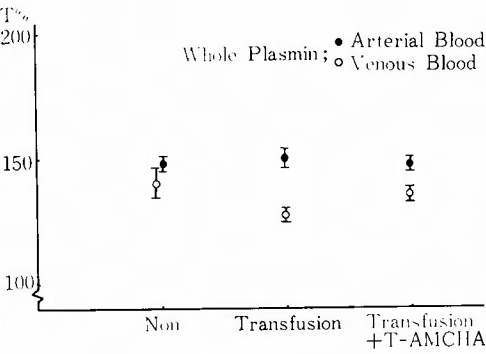


Fig. 12 TRANSFUSION ; ULCER (preoperative circulating blood)

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Non	148 ± 3.31	140 ± 6.33
Transfusion	150 ± 3.74	127 ± 3.00
Transfusiion + T-AMCHA	147 ± 3.16	135 ± 2.83

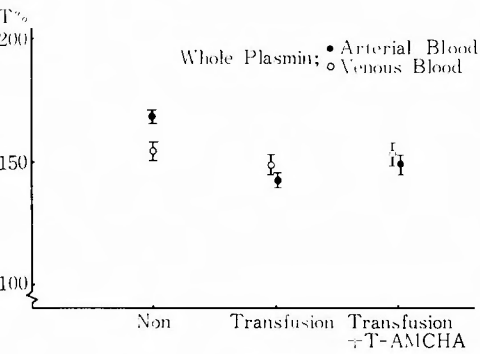


Fig. 13 TRANSFUSION ; ULCER (at gastrectomy)

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Non	168 ± 2.45	154 ± 3.74
Transfusion	142 ± 2.83	148 ± 4.36
Transfusion + T-AMCHA	148 ± 3.74	152 ± 5.19

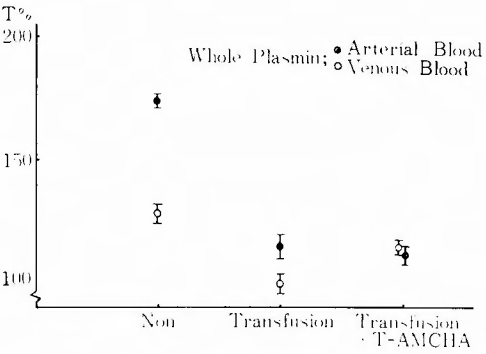


Fig. 14 TRANSFUSION ; CANCER (preoperative circulating blood)

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Non	174 ± 2.83	128 ± 4.12
Transfusion	115 ± 4.69	100 ± 4.36
Transfusion + T-AMCHA	112 ± 4.00	114 ± 2.64

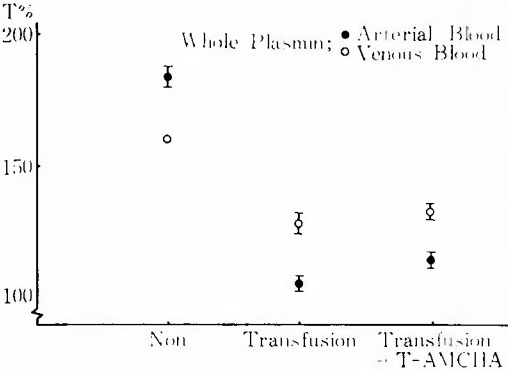


Fig. 15 TRANSFUSION ; CANCER (at gastrectomy)

	Whole Plasmin	
	Arterial Blood	Venous Blood
Non	184±3.60	160±1.00
Transfusion	105±3.31	128±3.46
Transfusion +T-AMCHA	114±3.31	132±3.00

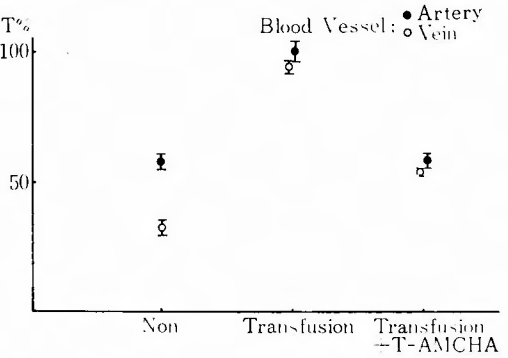


Fig. 16 TRANSFUSION ; ULCER

	Blood Vessel	
	Arterial Wall	Venous Wall
Non	58±2.64	32±2.64
Transfusion	100±4.00	94±3.00
Transfusion +T-AMCHA	58±2.45	54±1.73

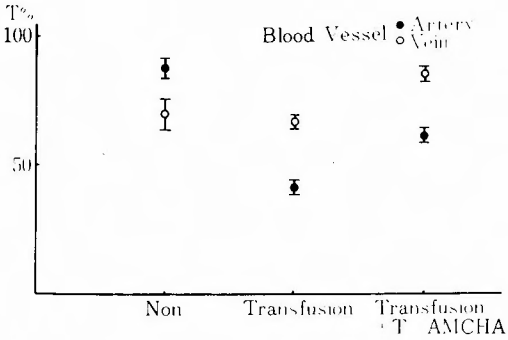


Fig. 17 TRANSFUSION ; CANCER

	Blood Vessel	
	Arterial Wall	Venous Wall
Non	88±3.64	70±6.00
Transfusion	42±2.64	67±2.45
Transfusion +T-AMCHA	62±2.83	86±2.83

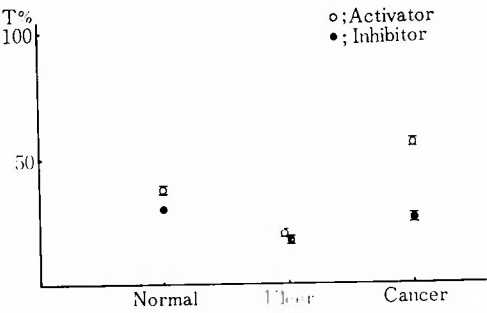


Fig. 18 TISSUE.

	Activator	Inhibitor
Normal	38 ± 2.00	30 ± 1.41
Ulcer	30 ± 1.87	28 ± 1.73
Cancer	56 ± 2.12	26 ± 1.67

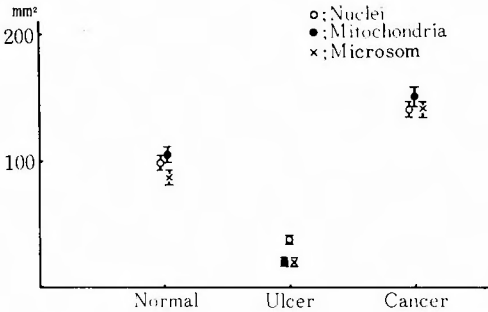


Fig. 19 TISSUE.

	Tissue		
	Nuclei	Mito-chondria	Microsome
Normal	100 ± 3.08	105 ± 2.91	88 ± 2.74
Ulcer	36 ± 1.87	20 ± 1.73	20 ± 1.58
Cancer	140 ± 3.16	150 ± 3.45	140 ± 2.83

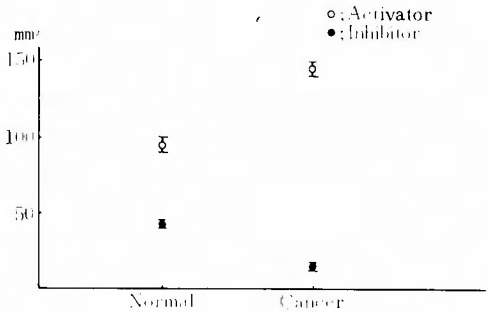


Fig. 20 LYMPH NODE

	Normal	Cancer
Activator	92 ± 3.00	140 ± 3.39
Inhibitor	42 ± 1.87	17 ± 1.58

めるも動脈血には殆んどその影響をみないのに反し、局所血では輸血例の動脈血に著明な減少を認める。また、輸血時に T-AMCHA を併用した例では、循環血、局所血ともに非輸血例に近い線溶を示すことが認められる。

次に、胃癌例では Fig. (14), (15) のように、術前循環血 WP 値は非輸血例の動脈血 174 T%, 静脈血 128 T%, 輸血例の動脈血 115 T%, 静脈血 100 T%, 輸血+T-AMCHA 例の動脈血 112 T%, 静脈血 114 T% と正常例に比し癌では静脈血のみに線溶減少をみるが、輸血により動静脈血ともに著明な減少を認め、T-AMCHA を併用しても動脈血には全くその影響は得られない。

術中局所血の WP 値は、非輸血例の動脈血 184 T%, 静脈血 160 T%, 輸血例の動脈血 105 T%, 静脈血 128 T%, 輸血+T-AMCHA 例の動脈血 114 T%, 静脈血 132 T% と、循環血と同様に非輸血例に生態病理学的因子と考えられる線溶増加を認めるが、輸血により動静脈血に著しい減少がみられ、この減少が T-AMCHA を併用することにより軽度ではあるがおさえられるのが認められる。

又、癌・潰瘍例共に術前循環血では動脈血の線溶が静脈血のそれに比し輸血という侵襲にかかわらず高値を示すのに反し、局所血では輸血により動脈血の線溶が著明に抑制され静脈のそれより低値を示すようになる。

次に、輸血の局所血管壁に及ぼす影響についてみると、Fig. (16) のように、胃潰瘍例では非輸血例の動脈壁 58 T%, 静脈壁 32 T%, 輸血例の動脈壁 100 T%, 静脈壁 94 T%, 輸血+T-AMCHA 例の動脈壁 58 T%, 静脈壁 54 T% と非輸血例動・静脈壁に減少、輸血例の動・静脈壁に増加を示すが、T-AMCHA を併用することにより静脈壁はほぼ正常値を示し、動脈壁は非輸血例に近い値をうるようになる。

胃癌例では Fig. (17) のように、非輸血例の動脈壁 88 T%, 静脈壁 70 T%, 輸血例の動脈壁 42 T%, 静脈壁 67 T%, 輸血+T-AMCHA 例の動脈壁 62 T%, 静脈壁 86 T% を示し、非輸血例で動静脈壁に増加を認め、輸血による動脈壁に減少を、T-AMCHA 併用による静脈壁に著明な増加を認める。

## 7) 組織、リンパ節の線溶能

正常組織、潰瘍組織、癌組織の plasminogen act., Trypsin inhibitor を 2M-KSCN 液にて抽出測定してみると、Fig. (18) のように Activator は 38 T

%, 30 T%, 56 T%, Inhibitor は 30 T%, 28 T%, 26 T% をそれぞれ示し、Activator は潰瘍では軽度減少、癌では著しい増加をみる。これに対し、Inhibitor は癌組織に軽度減少を認める。

この Plasminogen act. を細胞下顆粒分画に分離検すると、Fig. (19) のように Fig. (18) と同様各分画とも癌に増加が、潰瘍に減少が認められるが、正常組織、癌組織ではミトコンドリア分画に、潰瘍では核分画に活性の高値を示す。

所属リンパ節についても同様 2M-KSCN 液で抽出検索すると、Fig. (20) のように癌転移リンパ節には activator の増加、Inhibitor の減少を認める。

## II. 動物実験；

### 1) イヌの頸動静脈・腹大動静脈・腎動静脈血管壁および循環血液

10kg内外の成犬を一定条件下におき次の実験を行った。

a) 脱血 25ml/kg を行い動脈血・静脈血の線溶活性の変動を経時的にみると、Fig. (21) のように、

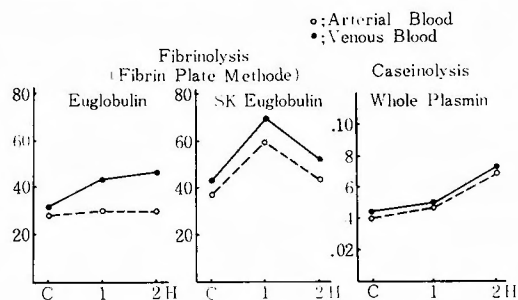


Fig. 21 BLEEDING

Fibrinolysis において、Eug. は動脈血では有意の差はなく、静脈血では2時間値に増加を認める。又、SK-Eug は動静脈血とも1時間値では著明な増加を認めるが、2時間値では減少し対照群と同値に復するのがみられる。これを Caseinolysis についてみると、WP 値は経時的に動静脈血とも増加していくのが認められる。そしていづれにおいても静脈血の線溶が動脈血のそれより高値を示している。

この時の血管壁について同時に検すると、Fig. (22) のように、頸動静脈、腹大動静脈、腎動静脈とも1時間値に増加をみるが、2時間値に減少、対照例と同値を示すようになる。そしてここでも静脈壁の線溶が動脈壁のそれより高値を示し、血管の大きさからみると、出血に対し静脈壁では血管の大きい方が、動脈壁では小さい程線溶の変動が著しいようである。

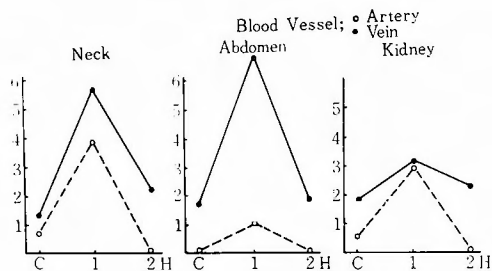


Fig. 22 BLEEDING

b) 脱血4時間後 25ml/kg の輸血を行いその時の線溶の変動を 1) と同様に血液, 血管壁について検してみると, Fig. (23) のように, 血液では, Fibrinolysis において, Eug. は動脈血では経時的に軽度の

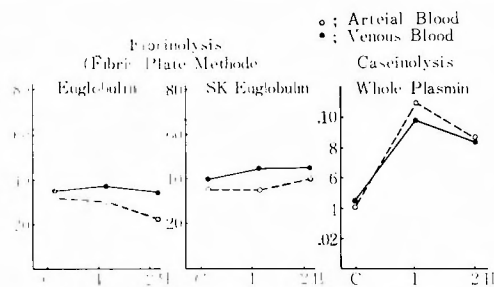


Fig. 23 TRANSFUSION OF BLOOD

減少を示し, 静脈血では有意の差を示さない. SK-Eug. は動静脈血とも有意の差を認めない. 一方, Caseinolysis においてみると, WP は動静脈血とも1時間値で著明な増加を, 2時間値では漸次減少してくるのを認める. 血管壁について検すると, Fig. (24)

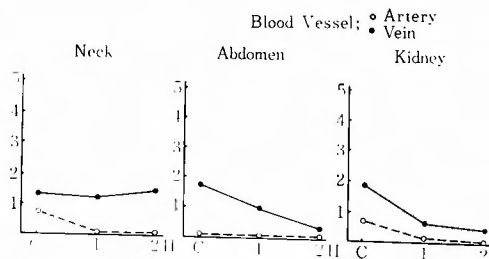


Fig. 24 TRANSFUSION OF BLOOD

のように, 頸動脈では活性が殆んど認められなくなり, 静脈では有意の差は認めない. 腹大動静脈, 腎動静脈では静脈壁の線溶能の漸次的減少を認めるが, 動脈壁の活性は殆んど認められない.

c) 次に脱血した犬に代用血漿としてアルギノン, スーパミンプラスを同様 25ml/kg 点滴静注し, 線溶の変動をみると, 先ずアルギノン使用例の血液についてみると, Fig. (25) のように, Fibrinolysis におい

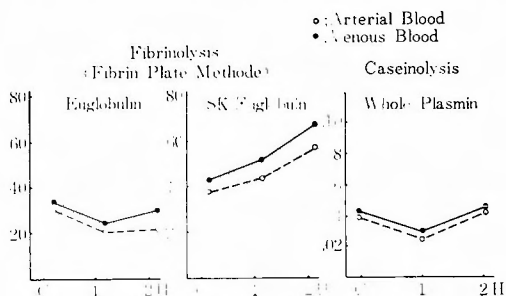


Fig. 25 INFUSION OF ALGINON

て, Eug. は動静脈血とも1, 2時間値に軽度減少を, SK-Eug. では動静脈血ともに経時的な増加を認める. Caseinolysis についてみると, WP は一次減少を示すも再び増加, 対照値に復すのが認められる. そしていずれも静脈血線溶が動脈血のそれより高値を示している. 血管壁は Fig. (26) の如く, 動脈壁は頸・腎・

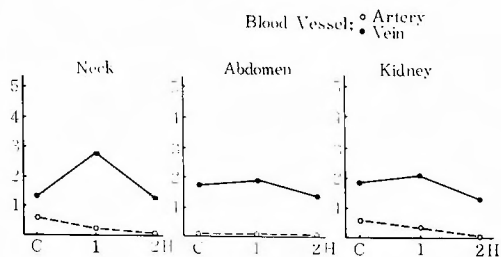


Fig. 26 INFUSION OF ALGINON

腹大動脈共経時的に減少を示し活性がみられなくなるのに反し, 静脈壁では一次的な増加から漸次減少, 対照例の値にもどるのが認められる. 次にスーパミン使用例の血液についてみると, Fig. (27) のように,

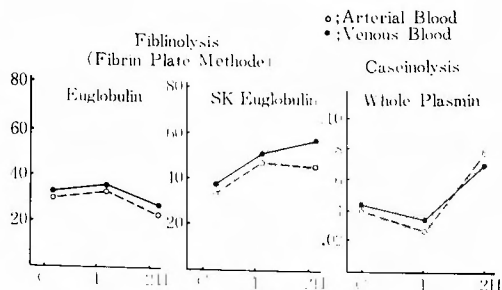


Fig. 27 INFUSION OF SUPAMIN

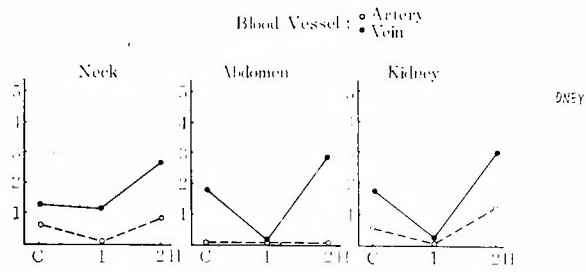
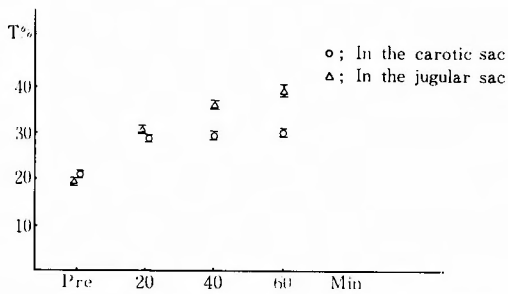
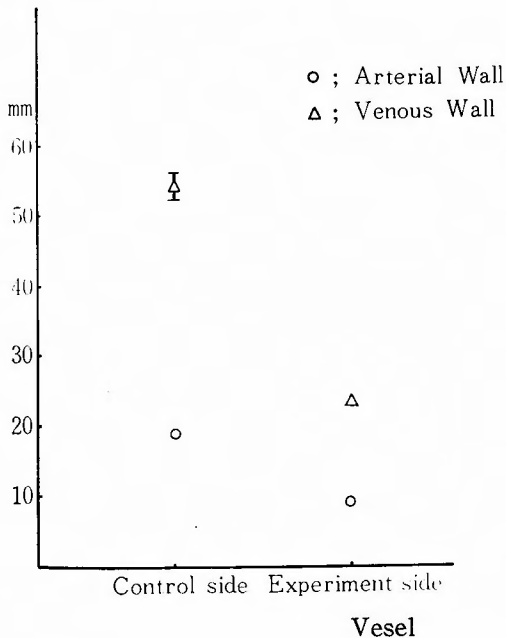


Fig. 28 INFUSION OF SUPAMIN



	Min	Pre	20	40	60
In the carotid sac		21±1.51	29±1.60	29±1.73	30±2.14
In the jugular sac		20±1.66	30±1.72	36±1.95	39±2.23

Fig. 29 Fibrinolytic activities in the blood of the carotid and jugular sacs.



	Blood vessel	
	Arterial Wall	Venous Wall
Control side	19±1.73	54±3.50
Experiment side	9±0.73	23±1.41

Fig. 30 Fibrinolytic activity in the blood of the carotid and jugular sacs.



Fibrinolysis において, Eug. は動静脈血ともに1時間値で軽度増加, 2時間値では軽度減少を示し, SK Eug. では動脈血は1時間値で増加, 2時間値でこれがやや対照値に近づいてくることが認められる. Caseinolysis についてみると, WP は動静脈血とも1時間値で軽度減少を, 2時間値では著明な増加を認める. 血管壁についてみると, Fig. (28) のように, 動脈壁では頸・腎・腹大動脈とも経時的な減少, 静脈壁では1時間値で軽度増加, 2時間値で軽度減少を示し, アルギノン輸液とあまり変りない様相を呈している.

## 2) イヌの頸動静脈囊による実験

10kg 内外の成犬の頸動静脈を露出, 副血行枝を結紮, 5cm の血管囊をつくり, 囊内血液を採取し isolated segment を作成, この中に生理的食塩水を20分おきに注入・採取と繰返し, その線溶をしらべると Fig (29) のように, 動脈囊内の生食水には20分, 40分, 60分の各値が 29 T%, 29 T%, 30 T% をそれぞれ示し, 活性の減少, 消失がみられず, 血管壁よりの組織アクチベータの流入が認められる. そして, 静脈囊内生食水には20分, 40分, 60分各値が 30 T%, 36 T%, 39 T% と経時的に増加するのがみられる.

60分後この血管を採取し, 対照として反対側の動静脈壁を採取, その活性を比較すると, Fig. (30) のように, 対照側動脈壁 19 T%, 実験側動脈壁 9 T%, 対照側静脈壁 54 T%, 実験側静脈壁 23 T% と動静脈壁とも対照側に比し実験側の血管塗組織アクチベータの減少を認め静脈塗ではその減少が著しく, Fig. (29) に示したように囊内液に活性の流出したことを如実に示すものである.

## 総括並びに考按

線溶は出血以外の種々の生体反応, 病変に関与することが知られている. 即ち, 炎症・抗原抗体反応・悪性腫瘍を含めた種々の疾患のほか, 精神的・肉体的緊張, 過労及び神経系・内分泌系の異常によって極めて鋭敏且つ繊細に変動し, ひいては病勢の推移を示唆する手掛りの一つともなりうる事が認められてきた.

一旦凝固した血液が自然に溶解してしまうことから線維素溶解現象なる概念が確立され, 更に Streptokinase の発見・精製によって, 線溶系を人工的に活性化する方法を得たことから線溶現象の飛躍的な進展が認められ, Plasminogen activator が Plasm-

inogen の Plasmin への転化に関与し, 活性化された Plasmin なる酵素が線維素を溶解, しかも, この Plasminogen activator のうち組織中に存在するものは強力且つ直接的に Plg. に働き Plasmin 活性をきたすといわれている.

Halban, Frankel<sup>55)</sup> をはじめとし, Fleisher & Loeb<sup>56)</sup> が組織切片が in vitro において線溶をおこすことを報告してはいるが, Astrup & Permin<sup>57)</sup> の一連の研究報告から, 動物の組織作用は直接 Plasmin 活性を有するわけではなく, 組織中に activator の存在をその抽出法の開発と共に認め, 更に Tagnon & Palade<sup>24)</sup> は細胞下顆粒分画の Microsome fraction にその Tissue act. が多く存在すると報告した. その他 Painter & Sherry, Astrup & Kok 等の組織抽出法及びその作用についての報告がみられ, これに伴って全身線溶における局所線溶の関与についての研究もすすめられてきた. 組織中に存在する Activator の循環血への放出は Okamoto, U. et al が報告しているが, 必ずしも量論的に一定の傾向を呈さず, 種・個体差・生理的因子・病理的条件によって複雑な様相を呈している.

著者は先ず実験的に成犬を用いて頸動静脈に血管囊を作成して Tissue activator の流血中への放出について研究を行った. 動静脈囊内液の Plasminogen activator activity は経時的増加の傾向をみ, 60分後にほぼ最高に達し, 静脈囊内液の活性値は約2倍, 動脈囊内液は1.5倍の増加を示した. そして60分後採取した血管壁の Tissue activator をみると静脈壁に著しい減少, 又動脈壁にも減少をみた. 蝦名<sup>38)</sup> が報告している増加の時間的差異はあるが, このことは Tissue activator の流血中への流出を如実に示すものである.

そこで, 著者は外科疾患として臨床上頻度の多い胃疾患の組織線溶の変動と, 血管を介して流出した activator の全身線溶に及ぼす影響を, 若干の生理的因子と病理的条件を考慮して研究を行った. 先ず摘出した標本についてその病変部における組織線溶を追求した. 美原等は同一胃では胃癌・胃潰瘍・胃炎に activator activity の変動が認められなかったと述べ. 雨宮<sup>52)</sup> は正常組織に比し胃癌組織に Tissue activator の亢進を認め, 矢嶋<sup>51)</sup> は胃癌組織の低線溶を報告している. そして, 矢嶋・雨宮等は胃潰瘍に活性の亢進があるとも述べている. 著者は Astrup & Permin 等の方法により activator を抽出した. こ

の方法では、正常例 38 T% に比べ胃潰瘍例 30 T% と組織線溶の軽度減少が認められ、胃癌例では 56 T% と増強を認めた。又、これを細胞下顆粒分画にても追求すると、Mitochondria fraction においても最も高い線溶活性が正常例、胃癌例に出現するが、一方、胃潰瘍例では核分画に高値を示している。しかし組織線溶動態全般の傾向としては 2M-KSCN 法でも 0.25 M Sucrose 法でも同じ傾向を示している。

次に胃切除の際に採取した胃の輸出入動静脈である胃大網動静脈血管壁についてその組織線溶を検討した。胃潰瘍例では動脈壁に軽度の活性減少を認め、胃癌例では静脈壁に活性の増強を認めた。このことは、血液の凝固線溶という微少循環動態からみた場合、潰瘍では病勢の進展抑制、ひいては出血防止に参与した生体防禦機構とも考えられ、癌におけるそれらの変動は Fibrinogen から Fibrin の形成及び、Fibrinogenolysis, Fibrinolysis, 即ち過形成、除去機構に活発に関与していると考えられる。

更にその動静脈血について検討した。胃潰瘍例では局所動静脈血の線溶に軽度亢進を認めたが、循環血では正常例と有意の差を認めなかった。これに反し胃癌例では局所動静脈血に著明な亢進を認めたが、やはり循環血では静脈血はほぼ正常値を示し、動脈血にのみ亢進を認め、これは服部等<sup>58)</sup>の報告とやゝ結果を異にする。そして局所血と循環血の相異は流血中の Anti-plasmin の作用ということを示唆するものである。

冒頭にも言及したが、線溶現象上みすごすことの出来ない要因の一つである手術侵襲について追究した。栗津<sup>59)</sup>、高木<sup>60)</sup>、竹内<sup>61)</sup>、小野<sup>62)</sup>等が血中、尿中線溶系の変動として報告し、Olow<sup>63)</sup> は術中の亢進、翌日の回復を述べ、神前は術後 3～4 時間で回復、手術の為に亢進が一過性であると述べている。著者も Whole plasmin 値で追求した。胃潰瘍例では加刃後 30 分に活性の軽度増強をみるも 60 分では正常値に復し橋本等<sup>64)</sup>の報告と一致、この場合手術の影響は考慮の余地はないと思われる。しかし、胃癌例においては加刃後 60 分迄は潰瘍群と同様傾向を示すが、その後経時的に活性が亢進していく様子がうかがわれ、胃癌手術の様な大きな手術の場合は十分その変動を考慮に入れる必要がある。

次に血中線溶に重大な影響を及ぼす輸血症例について検討を行った。胃潰瘍例では局所、循環血ともにその変動は少く、胃癌例では著明な変動を認めた。即ち輸血により動静脈血共に著しい線溶の減少が示され

た。しかし抗プラスミン剤である T-AMCHA を併用すると潰瘍例では正常値に、胃癌例もいくぶん正常に近く回復するのが認められた。

この様に線溶系に影響を及ぼすと思われる要因を実験的に犬を用いても行ったが、臨床例の結果をうらずける結果をえた。

## 結 語

外科臨床上比較的多く遭遇する胃疾患をえらび組織線溶の変動が循環血線溶に及ぼす影響について若干の病理的条件、生理的因子をも考慮し追究、これに動物実験をも併せて行った。

- 1) 胃潰瘍例では組織、局所血管壁の低線溶局所血の軽度線溶亢進、循環血の正常値を示した。
- 2) 胃癌例では組織、局所血管壁、局所血の高線溶、循環血の中程度亢進を示した。
- 3) 胃炎例では組織線溶の著しい亢進を認めた。
- 4) 組織線溶の流血中への流出は頸動静脈瘻作成により確かめた。
- 5) 胃癌、胃潰瘍にみられる組織線溶と循環血線溶の相違は流血中に存在する Anti Plasmin の作用を示唆している。
- 6) 手術による線溶への影響は胃癌手術の様な大きな手術の時は十分考慮に入れなければならない。
- 7) 輸血は線溶系の変動に大きな影響を及ぼすが抗プラスミン剤を併用することにより、緩和される。

稿を終わるにあたり、御指導・御校閲を賜った栗津三郎教授、竹内節夫助教授ならびに長山寛博士に深甚なる謝意を表するとともに、種々御協力下さった教職員各位に厚く感謝いたします

なお、本稿の要旨は第 30 回日本血液学会、第 8 回脈管学会において発表した。

## 参 考 文 献

- 1) Mogagri, G. B. ; De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indegates. 2nd, Ed. 1761 ; London Vol. III Book IV. "The Seats and Causes of Disease, cited from Biggs, R. & Macfarlane, R. G. : Human Blood Coagulation and Its Disorders. 3rd Ed., Charles, C. Thomas, Springfield, Ill., U. S. A. 1962.
- 2) Hurter, J.: A Treatise on the Blood, Inflammation, and Gunshot Wounds 1794. (G. Nicoll, London, 1812), cited from Biggs, R. & Macfarlane, R. G. : Human Blood Coagulation and Its Disorders.

- 3rd Ed., Charles, C. Thomas, Springfield, Ill., 1962. His Works, cited by Palmer, J. F. Vol. 1, 1835.
- 3) Denis, P. S. : Nouvelles Études Chimiques, Physiologiques et Médicales sur les Substances albuminoïdes qui., Baillière, Paris 1859.
  - 4) Denis, P.S.. Mémoire sur le Sang Connusidéré quand il est Fluid, Pendant, Mémoire présenté à l'Académie des Sciences, le 20 Décembre, 1858. Baillière, Paris 1859.
  - 5) Scherer, J. Chemisch-Physiologische Untersuchungen. Annalen der Chemie und pharmazie XL, 1, 1841.
  - 6) Plösz, P. : Über die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle. Pflüger's Arch. ges. Physiol. 7, 371, 1873.
  - 7) Dastre, M.A.. Fibrinolyse dans le sang-conditions nécessaires à une exacte détermination de la fibrine du sang. Compt. rend. Soc. biol. 45, 995, 1893.
  - 8) Dastre, M. A. : Incoagulabilité du sang et réapparition de la fibrine. Arch. Physiol. norm. path. 5, 666, 1893.
  - 9) Jakoby, M. : Über die Beziehungen der Leber- und Blut-veränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Ztschr. physiol. Chem. 30, 174, 1900.
  - 10) Tagnon, H. J. : The significance of fibrinolysis in the mechanism of coagulation of blood. J. Lab. Clin. Med. 27, 1119, 1942.
  - 11) Nolf, P. : De la nature de l'hypoleucocytose propeptonique. Arch. Internat. de Physiol. 1, 242, 1904.
  - 12) Nolf, P. : Les modifications de la coagulation du sang chez le chien après l'extirpation du foie. *ibid.* 3, 1, 1905.
  - 13) Nolf, P. : Contribution à l'étude de la coagulation du sang. (Sième mémoire) La Fibrinolyse. *ibid.* 6, 306, 1908.
  - 14) Halse, Th. : Fibrinolyse, Eine experimentelle und klinische Studie über die 4. Phase der Blutgerinnung. Editio Cantor, Freiburg/3r-Aulendorf/Würzb 1948.
  - 15) Tillett, W. S. & Garner, R. L. : The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. Exper. Med. 58, 485, 1933.
  - 16) Milstone, H. : A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. J. Immunol. 42, 109, 1941.
  - 17) Kaplan, M. H. : Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57, 40, 1944.
  - 18) Christensen, L. R. Streptococcal fibrinolysis : A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J. Gen. Physiol. 28, 363, 1945.
  - 19) Christensen, L. R. & McLeod, C. M. : A proteolytic enzyme of serum : Characterization, activation, and reaction with inhibitors. *ibid.* 28, 559, 1945.
  - 20) Hedin, S.G. : On the presence of a proteolytic enzyme in the normal serum of the ox. J. Physiol. London, 39, 195, 1904.
  - 21) Abderhalden, E. : Weitere Studien über das Wesen der sogenannten "Abderhaldenschen Reaktion." Fermentforschung 4, 338, 1921.
  - 22) Rosemann, M. : Über Fibrinolyse. v. Mitteilung. Biochem. Z. 287, 26 1936.
  - 23) Astrup, T. & Permin, P.M. : Fibrinokinase and fibrinolytic enzymes. Nature. 161, 689, 1948.
  - 24) Tagnon, H.I. & Palade, G.E. : Activation of proplasmin by a factor from mammalian tissue. J. Clin. Invest. 29, 317, 1950.
  - 25) Rosenmann, M. : Über Fibrinolyse. I. Mitteilung. Biochem. Z. 112, 98 1920. II. Mitteilung. *ibid.* 128, 372, 1922.
  - 26) Macfarlane, R.G. : Fibrinolysis following operations. Lancet. 1, 10, 1937.
  - 27) Macfarlane, R. G. & Biggs, R. : Observations on fibrinolysis spontaneous activity associated with surgical operations, trauma, etc. *ibid.* II, 862, 1946. Fibrinolysis : its mechanism and significance. Blood 3, 1167, 1948.
  - 28) Macfarlane, R.G. & Pilling, J. : Fibrinolytic activity of normal urine. Nature, London, 159, 779, 1947.
  - 29) Barnett, E.V. & Baron, S. : An activator of plasminogen produced by cell culture. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 308, 1959.
  - 30) Painter, R. H. & Charles, A. F. : Characterization of a soluble plasminogen activator from kidney cell culture, Amer. J. Physiol. 202, 1125 1962.
  - 31) Kinjo, K., Hirata, T. & Okamoto, S. : Studies on the fibrinolysis in tumor bearing mice : I. Fibrinolytic System, ascites retention and intraperitoneal hemorrhage in tumor bearing mice ; suppressing effect of epsilon amino-

- caproic acid. Kobe J. Med. Sci. 9, 151, 1963.
- 32) Kinjo, K., Mihara, T. & Funahara, Y.: Studies on the fibrinolysis in tumor bearing mice: II. Appearance of fibrinolytic enzyme in ascites after tumor cells inoculation. Kobe J. Med. Sci. 9, 161, 1963b.
- 33) Astrup, T. & Karol, B.: Thromboplastic and fibrinolytic activities in vessels of animals. Circ. Res., 13, 253, 1963.
- 34) Blatny, J., Fischer, J. & Fischerova, E.: Tissue plasminogen activator in the arterial wall. Cor vasa, 8, 49, 1966.
- 35) Blatny, J., Fischer, J. & Fischerova, E.: Tissue plasminogen activator in the venous wall. Cor Vasa, 8: 57, 1966.
- 36) Coccheri, S. & Astrup, T.: Thromboplastic and fibrinolytic activities of large human vessels. Pro. Soc. Exptl. Biol. Med., 108, 369, 1961.
- 37) Lieberman, J. & Kellogg, F.: Fibrinolytic activity of arterial tissues. Circ. Res., 9, 515 1961.
- 38) Kazuo Ebina: Effect of the Tissue Activator of vascular Walls on Fibrinolytic System in Dogs. Arch. Jap. Chir. 38(3) Mai, 1969.
- 39) 金沢鉄男, 水木一尹, 梅原裕, 高谷彦一郎: 血管の線維素溶解酵素 (Plasmin) の存在について. 青県病誌, 第11巻, 第4号, 399
- 40) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F. Jr. & Shulman, N. R.: Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate. Cancer, 5, 9, 1952.
- 41) Tagnon, H. J., Whitmore, W. F., Schulman, P. & Kravitz, S. C.: Significance of fibrinolysis occurring in patients with metastatic cancer of prostate. Cancer, 6, 63, 1953.
- 42) Frick, P. G.: Acute hemorrhagic Syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer. Acta. Haematol. 16, 11 1956.
- 43) Tagnon, H. J. et al.: Prostatic fibrinolysin-study of a case illustrating role in hemorrhagic diathesis of cancer of the prostate. Am. Jm. J. Med. 15, 875 (1953).
- 44) Clifton, E. E. & Grossi, C. E.: Fibrinolytic activity of human tumors as measured by the fibrin plate method. Cancer. 88, 114b, 1955.
- 45) Clifton, E. E. & Grossi, C. E.: Effect of human plasmin on the toxic effects and growth of blood borne metastasis of the Brown-Pearce carcinoma and the V<sub>2</sub> carcinoma of rabbit. Cancer, 9, 1147, 1959.
- 46) Ginsburg, I.: Action of streptococcal hemolysins and proteolytic enzymes on Ehrlich ascites tumor cells. Brit. J. Exp. Path. 40, 417, 1959.
- 47) Hiramoto, R., Bernecky, J., Juradowski, J. & Pressman, D.: Fibrin in human tumors. Cancer Res. 20, 592, 1960.
- 48) Bale, W. F., Spar, I. L. & Goodland, R. L.: Experimental radiation therapy of tumors with I<sup>3</sup> carrying antibodies to fibrin. Cancer Res. 20, 1488, 1960.
- 49) Mutschler, L. E. & Bale, W. F.: Inhibitory effects of epsilon amino caproic acid on the lysis of fibrin in living rats. Federation Proc. 21, 63, 1962.
- 50) Schulz, F. H. et al.: Über der klinischen Wert der Fibrinolysebestimmung I. Fibrinolysebestimmung I. Fibrinolysebestimmungen bei Krankheit d. Leber und Gallenwege. Münch. Wschr. 96 (2), 1226, 1954.
- 51) 矢嶋国孝: 胃潰瘍の成因に関する酵素学的研究, 第1編, 各種切除胃の Plasmin 様物質及び Antiplasmin 様物質について. 第2編, 胃液に対する胃粘膜の抵抗性に及ぼす Plasmin の影響, 信州医誌, 8, 358, 365, (1959).
- 52) 雨宮浩: 線維素溶解現象の研究, 千葉医誌, 41 114, 1965.
- 53) 土屋俊文: 胃癌, 胃潰瘍及び実験的腫瘍組織の Plasminogen Activator 及び Trypsin Inhibitor の変動に関する研究. 日・外・宝, 38 (5) 760, Sep. 1959.
- 54) 石原晃: 胃十二指腸潰瘍及び胃癌における線溶現象について. 日消会誌, 65, 1097, 1967.
- 55) Halban, J. & Frankl, O.: Zur Biochemie der Uterusmuskosa. Gynaekol. Rundschau 4, 471, 1910.
- 56) Fleisher, M. S. & Leob, L.: On tissue Fibrinolysis. J. Biol. Chem. 21 477(1915).
- 57) Astrup, T. & Permin, P. M.: Fibrinolysis in the animal organism. Nature, 159, 681, 1947.
- 58) 服部和彦他: 消化性潰瘍ならびに胃癌患者の血中プラスミン活性について. 日消会誌, 63, 1411, 1966.
- 59) 栗津三郎: 手術による線維素溶解系の変動. 外科治療. 3, 395, 1960.
- 60) 高木寛: 外科的侵襲によるプラスミン及び抑制因子の変動についての臨床的研究. 日外宝, 28 187. 1959.

- 61) 竹内節夫：ショックの際の血液及び臓器組織の Plasmin 系及び Activator 系、それら Inhibitor のに関する実験的研究。日外宝, **32**, 825, 1963.
- 62) 小野久彌：侵襲による尿中の Plasminogen activator 及び Trypsin inhibitor に関する研究。日・外・宝, **33**, 800, 1964.
- 63) Olow, B.. Pre-and Postoperative Changes in the Fibrino-lytic Activity and Coagulation of the Blood. Acta Chir. Scand., **125**, 440, 1963.
- 64) 橋本健ら：外科手術時における循環血中の線溶酵素系の変動について。日血会誌, **29**, 1021 1966.